

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Koji ENDO, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HERewith

FOR: TEAR SECRETION QUANTITY EXAMINATION SYSTEM

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):
- | <u>Application No.</u> | <u>Date Filed</u> |
|------------------------|-------------------|
| | |

- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:


<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Japan	2003-032898	February 10, 2003
Japan	2003-032899	February 10, 2003

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.


Marvin J. Spivak

Registration No. 24,913

C. Irvin McClelland
Registration Number 21,124

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 2月10日
Date of Application:

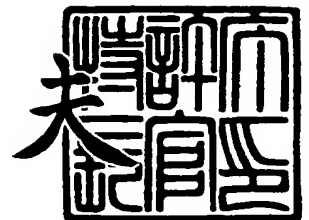
出願番号 特願2003-032898
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-032898]

出願人 花王株式会社
Applicant(s):

2003年11月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康夫



出証番号 出証特2003-3093261



【書類名】 特許願

【整理番号】 P02-516

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61B 3/10

【発明者】

 【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
 内

 【氏名】 遠藤 浩二

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県市川市菅野 5 - 1 1 - 1 3 東京歯科大学市川総
 合病院内

 【氏名】 坪田 一男

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県市川市菅野 5 - 1 1 - 1 3 東京歯科大学市川総
 合病院内

 【氏名】 後藤 英樹

【特許出願人】

 【識別番号】 000000918

 【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100095588

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田治米 登

【代理人】

 【識別番号】 100094422

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田治米 恵子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009977

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9706372

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 涙分泌量検査システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 被験者の眼からの水分蒸発量を湿度センサーで検出する水分蒸発量検出装置及び該水分蒸発量検出装置の検出信号に基づいて涙の分泌量の評価パラメーターを算出する演算手段からなる涙分泌量検査システムであって、演算手段が、湿度センサーによる検出値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットした涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 1】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似し、初期変化値 A と減衰率 k を前記評価パラメーターとして算出する涙分泌量検査システム。

【請求項 2】 涙の分泌量が正常である複数の健常者と、涙の分泌量が少ない複数のドライアイ患者を被験者とし、各被験者について算出される前記初期変化値 A と減衰率 k を各被験者のドライアイ度と対応させた蓄積データを演算手段が参照し、該蓄積データに基づき、当該被験者の初期変化値 A と減衰率 k から当該被験者のドライアイ度を算出する請求項 1 記載の涙分泌量検査システム。

【請求項 3】 請求項 1 記載の涙分泌量検査システムの湿度センサーを用いて、被験者が所定間隔で瞬きをする間に得られる検出値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットして涙蒸発プロファイルを得、該涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 2】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似することにより初期変化値 A と減衰率 k を算出し、算出した初期変化値 A

と減衰率 k に基づいて涙の分泌量を評価する涙分泌量評価方法。

【請求項 4】 涙の分泌量が正常である複数の健常者と、涙の分泌量が少ない複数のドライアイ患者とを被験者として初期変化値 A と減衰率 k を算出し、各被験者について算出された初期変化値 A と減衰率 k を各被験者のドライアイ度と対応させたデータを蓄積し、一方、当該被験者の初期変化値 A と減衰率 k を算出し、算出された当該被験者の初期変化値 A と減衰率 k から前記蓄積データに基づいて当該被験者のドライアイ度を算出する請求項 3 記載の涙分泌量評価方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ドライアイの評価に有用な涙分泌量検査システムに関する。

【0002】

【従来の技術】

涙は、眼の耳側上方にある涙腺から分泌され、瞬きの度に角膜表面に涙液層を形成し、鼻側にある涙点に排出される。涙は、眼の乾燥防止、殺菌、洗浄、栄養補給等の役割を担っており、眼が正常に機能するためには不可欠のものとなっている。眼の表面における涙の存在量は、①涙腺からの分泌、②涙点からの排出、③眼の表面からの蒸発のバランスによって決まると考えられている。涙の分泌が過少である場合には、ATD (Aqueous tear deficiency) と称されるドライアイとなる。

【0003】

従来、一般に、涙の分泌量は、眼と瞼との間に濾紙を挟み、その濾紙の 5 分後の濡れ具合を調べるシルマーテストにより、また、涙の排出量は、蛍光涙液を点眼後、経時的に涙液蛍光量を観察するクリアランステストにより評価されている。涙の蒸発量については、確立した評価方法はないが、眼を囲繞する筒状体内に水晶振動子湿度センサーを備えた水分蒸散量測定装置を用いる方法（特許文献 1）が知られている。

【0004】

【特許文献 1】 特開 2001-46339 号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、シルマーテストは、検査時に眼と瞼との間に濾紙を挟まなくてはならないので、被験者への負担が大きいという問題がある。

【0006】

クリアランステストでは、蛍光涙液を点眼し、一定時間経過後、シルマーテスト用試験紙を用いて蛍光が何倍に薄まっているかを調べる。そのため、シルマーテストと同様に被験者への負担が大きい。また、蛍光量を測定する場合には、大掛かりな蛍光分析装置と場所を必要とする。

【0007】

水分蒸散量測定装置を用いる方法（特許文献1）では、涙の蒸発量は、簡便に、非侵襲に測定することができるが、涙の分泌量に関しては、得られる情報が少ない。

【0008】

そこで、本発明は、涙の分泌量を、簡便に、非侵襲に評価できるようにすることを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、湿度センサーを備えた水分蒸発量検出装置で検出される湿度センサーの検出信号を、時間に対してプロットすることにより涙蒸発プロファイルを得、その涙蒸発プロファイルに瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分に着目し、その減衰部分を指数関数で近似すると、その指数関数の初期変化値と減衰率が、シルマーテストにより得られる涙の分泌量と良好な相関関係を有し、したがって、この初期変化値と減衰率により涙の分泌量を評価できることを見出した。

【0010】

即ち、本発明は、被験者の眼からの水分蒸発量を湿度センサーで検出する水分蒸発量検出装置及び該水分蒸発量検出装置の検出信号に基づいて涙の分泌量の評価パラメーターを算出する演算手段からなる涙分泌量検査システムであって、演

算手段が、湿度センサーによる検出値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットした涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 3】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似し、初期変化値 A と減衰率 k を前記評価パラメーターとして算出する涙分泌量検査システムを提供する。

【0011】

また、本発明は、上述の涙分泌量検査システムの湿度センサーを用いて、被験者が所定間隔で瞬きをする間に得られる検出値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットして涙蒸発プロファイルを得、該涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 4】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似することにより初期変化値 A と減衰率 k を算出し、算出した初期変化値 A と減衰率 k に基づいて涙の分泌量を評価する涙分泌量評価方法を提供する。

【0012】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照しつつ、本発明を詳細に説明する。なお、各図中、同一符号は同一又は同等の構成要素を表している。

【0013】

図 1 は、本発明の涙分泌量検査システム 1 の一実施例の概念図である。この涙分泌量検査システム 1 は、換気カプセル法により、眼球から蒸発した水分を検出する水分蒸発量検出装置 10 と、この検出信号に基づいて涙の分泌量の評価パラメーターを算出する演算手段 20 からなっており、演算手段 20 には、ディスプ

レイ 23 とプリンタ 24 が接続されている。

【0014】

水分蒸発量検出装置 10 は、涙の分泌量の検査時に眼 E にあてられる筒状体 11 と、筒状体 11 内にキャリアガスを導入するガス導入路 12 と、筒状体 11 の内部に設けられた湿度センサー 13 を備えている。

【0015】

筒状体 11 は、上下に開口部 11a、11b を有し、下部開口部 11b が眼 E を囲繞できる大きさを有している。筒状体 11 の形状は、眼 E の周りの顔面形状にフィットするものである限り、特に制限はない。また、筒状体 11 は、複数の部材から構成されていてもよい。例えば、筒状体の下部開口部 11b が眼 E の周りの顔面形状にフィットするように、筒状体の下部 11c を水泳用ゴーグル等を利用して形成してもよい。

【0016】

ガス導入路 12 は、検査時に水分含量一定のキャリアガスを、筒状体 11 の内部に、好ましくは、キャリアガスが直接眼 E を噴射することのないよう、眼 E の表面近傍に供給するものである。したがって、ガス導入路 12 の前段には、必要に応じてガス乾燥器を介して、ガスボンベが接続される。

【0017】

ここで用いられるキャリアガスとしては、眼に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えば、乾燥空気、乾燥窒素等を使用することができる。

【0018】

湿度センサー 13 は、ガス導入路 12 の開口部 12a よりも筒状体 11 の上部開口部 11a 側に設けられている。湿度センサー 13 としては、抵抗体式、静電容量式等のセンサーを設けてもよいが、測定精度を上げる点から、水晶振動子湿度センサーが好ましい。

【0019】

また、筒状体 11 の下部 11c には、下部開口部 11b から若干の間隙をおいた位置で下部 11c を開閉するシャッター 14 が設けられている。

【0020】

この他、水分蒸発量検出装置 10 の筒状体の下部 11 c には、特開 2001-46339 号公報に記載の水分蒸発量測定装置のように、開閉自在シャッター部やノズル機構を有する眼部囲繞アタッチメントを設けてもよい。

【0021】

一方、演算装置 20 は、水晶振動子湿度センサー 13 による検出信号を受け、その周波数を計測する周波数カウンタ 21 と、パーソナルコンピュータ 22 からなっている。パーソナルコンピュータ 22 は、周波数カウンタ 21 により計測された値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットした涙蒸発プロファイルを作成する演算プログラム、さらにその涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 5】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似し、最小二乗法により初期変化値 A と減衰率 k を算出し、出力する演算プログラムを内蔵している。なお、これらの演算プログラムとしては、市販品を使用することができる。

【0022】

パーソナルコンピュータ 22 による演算結果は、適宜ディスプレイ 23 やプリンタ 24 に随時出力される。

【0023】

この涙分泌量検査システム 1 は、被験者の眼 E の涙の分泌量を検査する際に次のように使用する。

【0024】

まず、シャッター 14 を閉じた状態で、筒状体 11 の下部開口部 11 b を、被験者の眼 E を囲繞するように当て、ガス導入路 12 から水分含量が一定のキャリアガスを筒状体 11 内に供給し、過剰のガスを上部開口部 11 a から放出させる。そして、湿度センサー 13 により湿度の検出を開始する。次いで、シャッター 14 を作動させて筒状体 11 の下部開口部 11 b を開放する。このとき、被験者

の眼 E は閉じた状態とし、気体は筒状体 11 内に供給し続ける。湿度センサー 13 による検出値が一定となった後、被験者に瞬きを所定間隔（例えば、1～30 秒間隔）でしてもらう。

【0025】

パーソナルコンピュータ 22 は、こうして得られる湿度の検出値から、図 2 に示す涙蒸発プロファイルを作成し、さらに、この涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分（図中、破線で囲んだ部分）を指数関数

【数 6】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

（式中、A は初期変化値、k は減衰率であり、A、k、B はそれぞれ定数である）

で近似し、最小二乗法により初期変化値 A と減衰率 k を算出し、それをディスプレイ 23 に表示させる。

【0026】

本発明者の知見によれば、この初期変化値 A と減衰率 k は、それぞれ数値が小さいほど涙の分泌量が少ないこと、言い換えれば、瞬きに伴う眼の表面の水蒸気圧変化が小さいことを意味し、その傾向はシルマーテストによる涙の分泌量と良好な相関関係を示す。したがって、初期変化値 A と減衰率 k は、涙の分泌量の評価パラメーターとして有用なものとなる。また、このシステムによれば、ドライアイ患者は健常者に比して初期変化値 A と減衰率 k が小さくなるが、これはドライアイ患者では健常者に比して涙液層の絶対量が少ないことに対応していると思われる。

【0027】

本発明のシステム 1 を涙の分泌量の評価に使用するに際しては、予め、涙の分泌量が正常である複数の健常者と、涙の分泌量が少ない複数のドライアイ患者を被験者とし、各被験者について前記初期変化値 A と減衰率 k を求める。一方、各被験者の A T D のドライアイの程度をシルマーテスト、問診等により数段階に区分して数値化し、ドライアイ度を求める。例えば、シルマーテスト、問診等で健

常とされる区分はドライアイ度の数値を 0 とし、ドライアイの症状が深刻な区分ほど、ドライアイ度の数値を高くする。こうして求めたドライアイ度と、前述の初期変化値 A と減衰率 k を対応させたデータを蓄積し、その蓄積データを、パーソナルコンピュータ 22 自体あるいは LAN 等によりパーソナルコンピュータ 22 と接続される外部のハードディスク等に格納しておく。また、パーソナルコンピュータ 22 はこの蓄積データを随時参照できるようにしておく。そして、この蓄積データに基づき、パーソナルコンピュータ 22 が当該被験者の初期変化値 A と減衰率 k から当該被験者のドライアイ度を算出できるようにすることが好ましい。

【0028】

これにより、極めて簡便に、被験者のドライアイ度を評価することが可能となり、ドライアイ度の高い被験者に適切な処置を行うことができる。

【0029】

本発明で使用する水分蒸発量検出装置としては、換気カプセル法による上述の装置に限らず、例えば、密閉カプセル法による装置、エバポリメータ等も、眼の周りの皮膚に密着するようなアタッチメントを取り付けて使用することができる。

【0030】

【実施例】

実施例 1

図 1 に示したシステムにより、健常者 1 名、ドライアイ患者 2 名を被験者とし、各被験者について初期変化値 A と減衰率 k を求めた。この場合、水分蒸発量検出装置 10 のキャリアガスとしては、相対湿度 10 % の空気を、流速 150 mL / min で用いた。また、涙の分泌量の検出時の瞬きの間隔は、5 秒又は 10 秒間隔とした。

【0031】

得られた涙蒸発プロファイル（瞬き 5 秒間隔）を図 3 に示した。図 3 より、被験者毎に、瞬きに伴って発生する、ノコギリ歯状の応答の形状が異なることがわかる。

【0032】

また、涙蒸発プロファイル（瞬き10秒間隔）において、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を解析した結果を図4に示した。

【0033】

一方、各被験者にシルマーテストを行った。涙蒸発プロファイルの初期変化値Aと減衰率k、及びシルマーテスト値を表1に示す。

【0034】

【表1】

	初期変化値A	減衰率k	シルマーテスト値
健常者	3.7Hz	0.57	35mm
ドライアイ患者1	2.2Hz	0.38	15mm
ドライアイ患者2	0Hz	0	4mm

表1から、初期変化値Aと減衰率kは、シルマーテスト値と同様にドライアイ患者では数値が低くなることがわかる。

【0035】

実施例2

ドライアイ患者6名、健常者6名について、瞬きの間隔を10秒間隔とする以外は実施例1と同様にして、涙蒸発プロファイルの初期変化値Aと減衰率k、及びシルマーテスト値を求めた。

【0036】

その結果、初期変化値Aと減衰率kの平均値±標準偏差は、ドライアイ患者では、初期変化値A = 1.82 ± 0.33 [Hz]、減衰率k = 0.335 ± 0.106 であった。また、健常者では、初期変化値A = 4.17 ± 2.26 [Hz]、減衰率k = 0.489 ± 0.111 であった。

【0037】

これにより、初期変化値Aと減衰率kの双方について、健常者に比べてドライアイ患者の値が小さい傾向にあることがわかる（減衰率kについては有意、 $p <$

0.05)。

【0038】

また、ドライアイ患者6名の初期変化値Aと減衰率kをそれぞれシルマーテスト値に対してプロットした。結果を図5に示す。

【0039】

図5から、初期変化値Aと減衰率kはそれぞれシルマーテスト値に対して相関関係のあることがわかる。

【0040】

【発明の効果】

本発明のシステムによれば、涙蒸発プロファイルから初期変化値Aと減衰率kを算出し、それを涙の分泌量の評価パラメータとするので、簡便に、非侵襲に涙の分泌量を評価することができる。したがって、シルマーテストに代わるドライアイ評価システムとなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の涙分泌量検査システムの概念図である。

【図2】 涙蒸発プロファイルの説明図である。

【図3】 実施例の涙蒸発プロファイルである。

【図4】 実施例の涙蒸発プロファイル中のノコギリ歯状の減衰部分の解析結果である。

【図5】 シルマーテスト値に対する初期変化値Aあるいは減衰率kの関係図である。

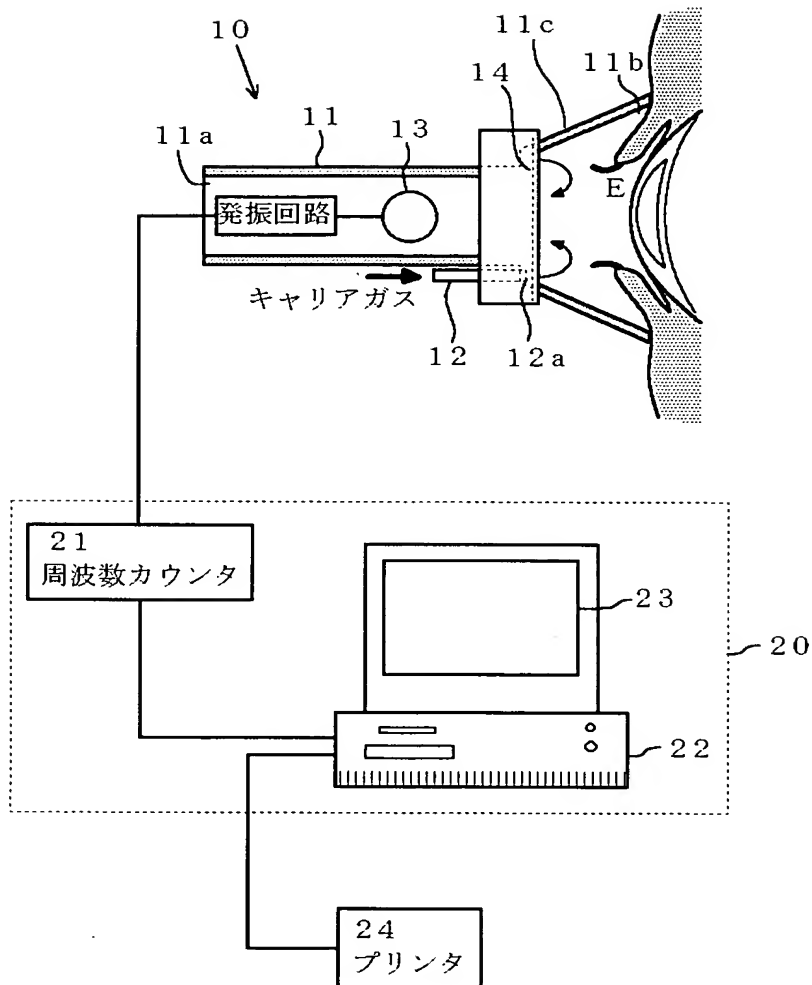
【符号の説明】

- 1 涙分泌量検査システム
- 10 水分蒸発量検出装置
- 11 筒状体
- 11a 上部開口部
- 11b 下部開口部
- 11c 筒状体の下部
- 12 ガス導入路

- 1 2 a 開口部
- 1 3 湿度センサー（水晶振動子湿度センサー）
- 1 4 シャッター
- 2 0 演算手段
- 2 1 周波数カウンタ
- 2 2 パーソナルコンピュータ
- 2 3 ディスプレイ
- 2 4 プリンタ
- E 眼

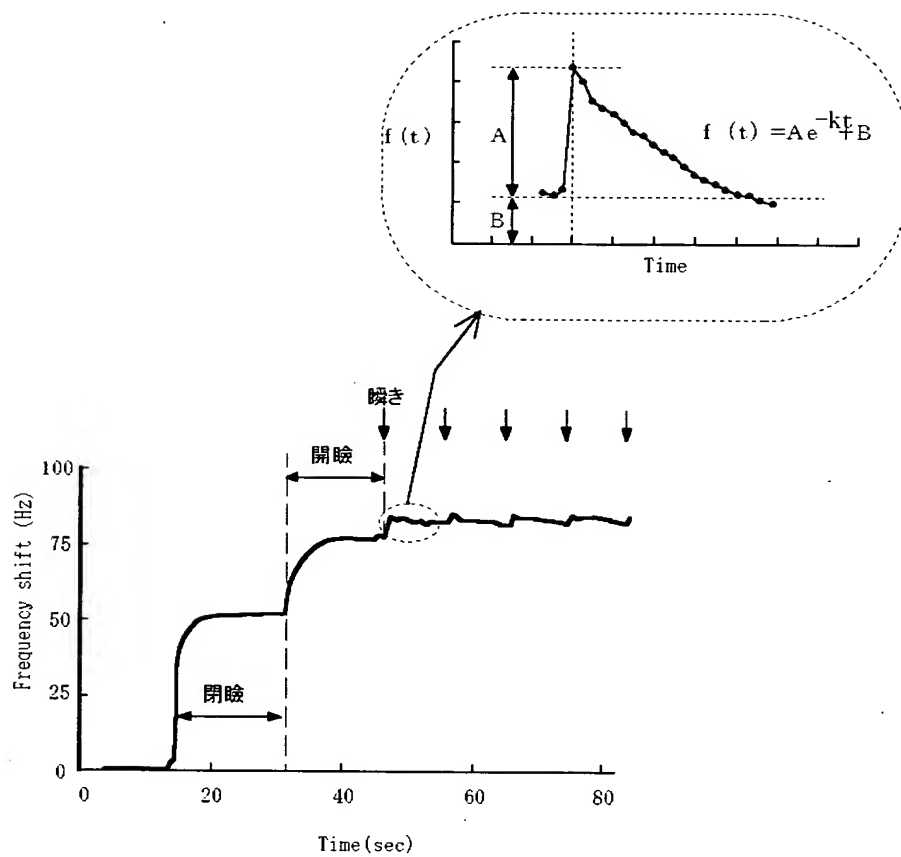
【書類名】 図面

【図 1】

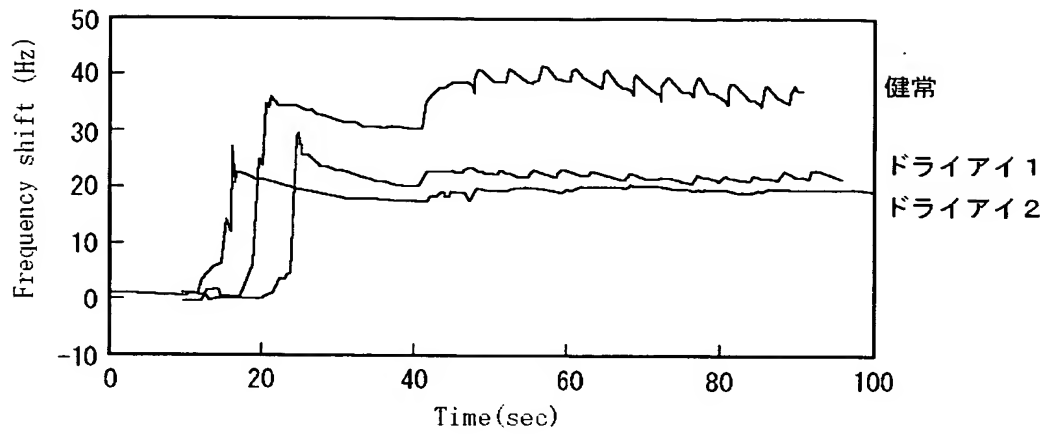


1

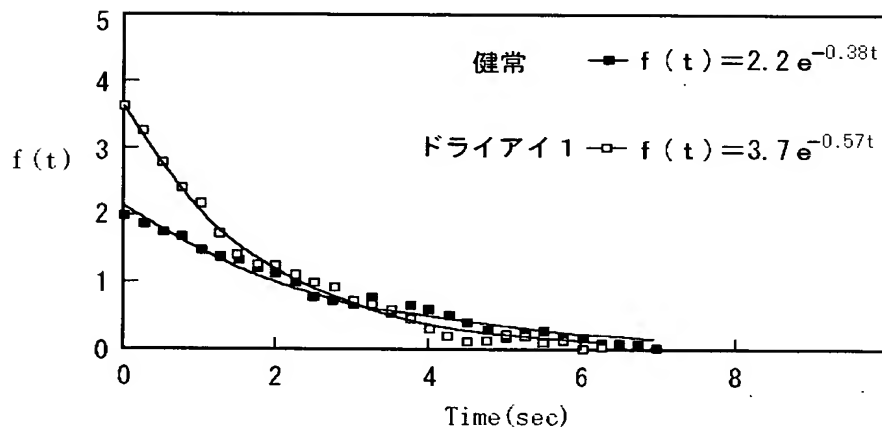
【図 2】



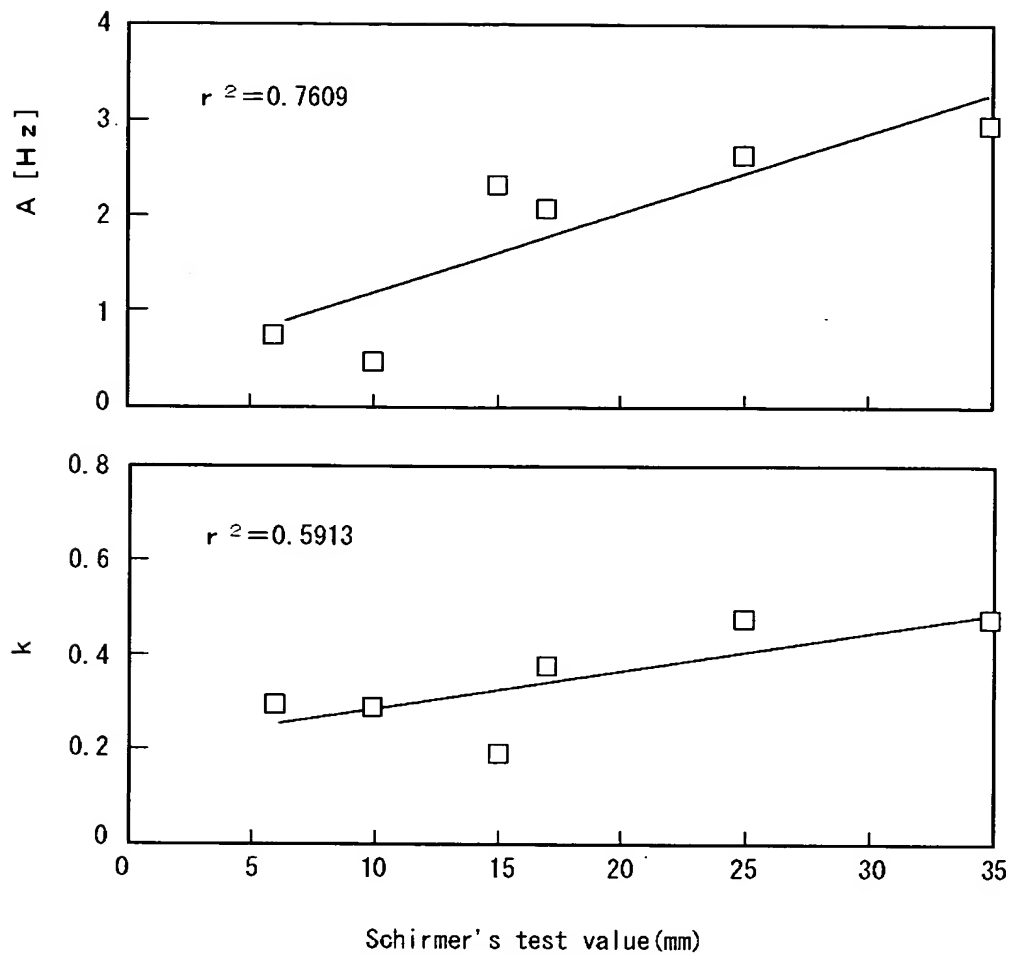
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 簡便に、非侵襲に涙の分泌量を評価する。

【解決手段】 涙分泌量検査システムが、被験者の眼からの水分蒸発量を湿度センサー 13 で検出する水分蒸発量検出装置 10、及び前記湿度センサー 13 の検出信号に基づいて涙の分泌量の評価パラメーターを算出する演算手段 20 からなる。演算手段 20 は、湿度センサー 13 による検出値 $f(t)$ を時間 t に対してプロットした涙蒸発プロファイルにおいて、瞬き毎に現れるノコギリ歯状の応答の減衰部分を、指数関数

【数 1】

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

(式中、 A は初期変化値、 k は減衰率であり、 A 、 k 、 B はそれぞれ定数である)

で近似し、初期変化値 A と減衰率 k を算出し、これを涙の分泌量の評価パラメーターとする。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-032898
受付番号	50300213121
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成15年 2月14日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 2月10日
【特許出願人】	
【識別番号】	000000918
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
【氏名又は名称】	花王株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100095588
【住所又は居所】	神奈川県川崎市多摩区三田1-26-28 ニューウェル生田ビル201号室 田治米国際特許事務所
【氏名又は名称】	田治米 登
【代理人】	
【識別番号】	100094422
【住所又は居所】	神奈川県川崎市多摩区三田1-26-28 ニューウェル生田ビル201号室 田治米国際特許事務所
【氏名又は名称】	田治米 恵子

次頁無

特願 2003-032898

出願人履歴情報

識別番号

[000000918]

1. 変更年月日

1990年 8月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

氏 名

花王株式会社